

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : To Be Determined Confirmation No. : To Be Determined
Applicant : Bernd SUNDERMANN, et al.
Filed :
TC/A.U. : To Be Determined
Examiner : To Be Determined
Docket No. : 029310.53136US
Customer No. : 23911
Title : Substituted 4-Aminocyclohexanols

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Director of the USPTO
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

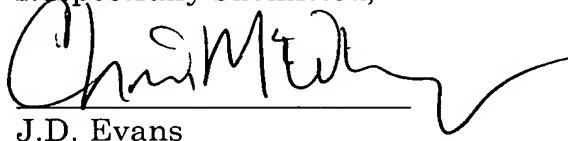
Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 35 636.6, filed in Federal Republic of Germany on July 17, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Date: January 16, 2004

Respectfully submitted,



J.D. Evans
Reg. No. 26,269

Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

JDE/CTM/lw

298603

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 35 636.6

Anmeldetag: 17. Juli 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte 4-Aminocyclohexanole

IPC: C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Schmidt C." or a similar variation.

Schmidt C.

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eig nes Z ichen G 3040)

5

Substituierte 4-Aminocyclohexanole

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanole, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten 4-Aminocyclohexanolen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung diverser Indikationen, insbesondere von Schmerz.

Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1 (Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, S. 33-38, Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, S. 215-221). Das Peptid ist durch eine hohe Affinität, mit einem K_d -Wert von annähernd 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, S. 816-824), und durch eine hohe Selektivität für den ORL1-Rezeptor gekennzeichnet. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

Auch auf der zellulären Ebene sind funktionelle Ähnlichkeiten der μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren mit dem ORL1-Rezeptor in Bezug auf die Aktivierung des Kalium-Kanals (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, S. 447-450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, S. 1609-1611) und der Inhibierung der L-, N- und P/Q-Typ-Kalzium-Kanäle vorhanden (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, S. 205-207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, S. 6657-6664).

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Reinscheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794; Hara et al., Br. J. Pharmacol. 121,

1997, S. 401-408). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., *Neurosci. Letters* 214, 1996, S131-134; sowie *Neuroscience* 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin hemmt die Aktivität Kainat- oder Glutamat-stimulierter Hinterwurzelganglien-neuronen (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) oder Glutamat-stimulierter Rückenmarksneuronen (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, S. 189-190); es wirkt antinociceptiv im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), im Flexor-Reflex-Modell in der Ratte (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) und im Formalin-Test an der Ratte (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, S. 249-254). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen werden (Yamamoto und Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), die insofern besonders interessant ist, als das die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, S. 9685-9694).

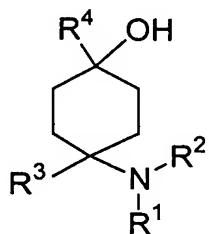
Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Sandin et al., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, S. 194-197; Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, S. 1858-1864), Nahrungsaufnahme (Pomonis et al., *NeuroReport*, 8, 1996, S. 369-371), Regulation des Blutdruckes (Gumusel et al., *Life Sci.*, 60, 1997, S. 141-145; Campion und Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, S. 309-312), Epilepsie (Gutiérrez et al, Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7.-12, 1998) und Diurese (Kapista et al., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (*Br.J. Pharmacol.*, 129, 2000; 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder

mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Morphin, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-
5 Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des cardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, aterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations
10 Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an
15 den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem
20 Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher nachfolgend als Substanzgruppe A
bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß der allgemeinen Formel I,
25



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

10 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

15 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

25 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

30 mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

25

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷
mit Y = H₂,

30

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten.

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

- 5 ▪ (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl,

die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

10 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

15 Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Verbindungsgruppen zeigen hervorragende Bindung an den ORL1-Rezeptor.

20 Verbindungen, die eine gewisse entfernte strukturelle Verwandtschaft mit den hier vorgeschlagenen Verbindungen zeigen, sind aus folgenden Schriften bekannt:

- Der DE-OS-28 39 891 bzw. dem parallelen US-Patent US 4,366,172 (Lednicer et al.). Darin werden die genannten Verbindungen als analgetisch wirksam beschrieben, ohne daß Bezug auf den ORL1-Rezeptor genommen wird.
- 25 ▪ Den parallelen Artikeln:
- D. Lednicer und P.F. von Voightlander, J. Med. Chem. 1979, 22, 1157,
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1980, 23, 424, und
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 404,
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 340,
 - P.F. VonVoightlander, D. Lednicer, R.A. Lewis und D.D. Gay, „Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists“, Proc. Int.

Narc. Res. Club Conf. (1980), Meeting Date 1979, Way E. Long (Ed),
Publisher: Pergamon, Elmsford, N.Y. International, Pergamon, 1980, 17-
21,

- 5
- Kamenka et al., Eur J. Med. Chem. Chim. Ther.; FR; 19;3;1984;255-260 und
 - Rao M.N.A. und Rao S.C. Indian Drugs, 1985, 22 (5), 252-257.

Generisch fällt auch das US-Patent US 5,304,479 von Lin et al. in den Verwandtschaftsbereich der beanspruchten Verbindungen. Gegebenenfalls sind daher auch Verbindungen vom Stoffschutz ausgenommen, (Disclaimer-Gruppe 3) bei denen R³ unsubstituiertes Phenyl ist, R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷ mit Y = H₂, R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und R⁷ = H und die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten. Unter bestimmten Umständen könnten auch Verbindungen vom Stoffschutz ausgenommen sein (Disclaimer-Gruppe 4), bei denen R³ unsubstituiertes Phenyl ist, die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten und R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷ mit Y = O oder S, R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; und R⁷ = H.

25

Es kann unter bestimmten Umständen bevorzugt sein, wenn die vom Schutz ausgenommenen Verbindungen der Disclaimer-Gruppe 1 (s.o.) etwas weiter gefaßt werden und der Disclaimer entsprechend lautet:

mit der Maßgabe, daß,

- 30
- (Disclaimer-Gruppe 1a) wenn R³ = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

5 R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

10 mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1b) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

20 R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

25

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1c) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Heteroaryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

R^6 = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R^7 = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

5

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

10

- (Disclaimer-Gruppe 1d) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

15

mit $Y = H_2$,

R^6 = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R^7 = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

20

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

25

- (Disclaimer-Gruppe 1e) wenn R^3 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

30

mit $Y = H_2$,

R^6 = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

5

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1f) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷ mit Y = H₂, R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

20

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1g) wenn R³ = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷ mit Y = H₂, R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1h) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$
mit $Y = H_2$,
 $R^6 = H$, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder
 $R^7 = H$, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

15 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1j) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$
mit $Y = H_2$,
 $R^6 = H$, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder
 $R^7 = H$, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

30 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1k) wenn $R^3 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, ist und $R^4 = \text{Aryl}$, Heteroaryl oder $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$, $-\text{C}(Y)R^7$, $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2R^7$, $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$ oder $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$

5

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$, $C_{1-7}\text{-Alkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

10

$R^7 = H$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder Aryl , jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,



R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

15

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1l) wenn $R^3 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, ist und $R^4 = \text{Aryl}$, Heteroaryl oder $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$, $-\text{C}(Y)R^7$, $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2R^7$, $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$ oder $-\text{C}(Y)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2R^7$

20

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$, $C_{1-7}\text{-Alkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

25

$R^7 = H$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Heteroaryl oder Aryl , jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,



R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

30

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1m) wenn $R^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $R^4 = \text{Aryl}$ oder $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils

substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

5 $\text{R}^6 = \text{H}, \text{C}_{1-7}\text{-Alkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}, \text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

10 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

15 ▪ (Disclaimer-Gruppe 1n) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Aryl}$ oder $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

20 mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}, \text{C}_{1-7}\text{-Alkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

25 $\text{R}^7 = \text{H}, \text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

30 ▪ (Disclaimer-Gruppe 1o) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Aryl}$, Heteroaryl oder $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

5 R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

10 R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind,

oder

mit der Maßgabe, daß,

15

- (Disclaimer-Gruppe 1p) wenn R³ = Aryl oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

20

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

25

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₈-Alkyl sind.

30

Es kann unter bestimmten Umständen bevorzugt sein, wenn die vom Schutz ausgenommenen Verbindungen der Disclaimer-Gruppe 2 (s.o.) etwas weiter gefaßt werden und der Disclaimer entsprechend lautet:

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2a) wenn R^3 = Heteraryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CH_2-CH_2$ -Phenyl,
5 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

mit der Maßgabe, daß,

- 10 ▪ (Disclaimer-Gruppe 2b) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CH_2-CH_2$ -Aryl,
die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

15 mit der Maßgabe, daß,

- 20 ▪ (Disclaimer-Gruppe 2c) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,
 $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$
oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$
mit $Y = H_2$,
 $R^6 = H$ und
 $R^7 = Phenyl$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

25 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

mit der Maßgabe, daß,

- 30 ▪ (Disclaimer-Gruppe 2d) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,
 $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$
oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$ und

$R^7 = \text{Phenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

5 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2e) wenn $R^3 = \text{Thiophenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,
 $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$
oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$

und

$R^7 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

20 mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2f) wenn $R^3 = \text{Thiophenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$,
 $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$
oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$ oder C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
und

$R^7 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß,

5

- (Disclaimer-Gruppe 2g) wenn R^3 = Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

R^6 = H oder C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, und

10

R^7 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

oder

15

mit der Maßgabe, daß,

20

- (Disclaimer-Gruppe 2h) wenn R^3 = Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

R^6 = H oder C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, und

25

R^7 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden.

30

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-

oder C₅-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- oder C₆-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- oder C₇-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇- oder C₈-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇-, C₈-, C₉- oder C₁₀-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇-, C₈-, C₉-, C₁₀-, C₁₁-, C₁₂-, C₁₃-, C₁₄-, C₁₅-, C₁₆-, C₁₇- oder C₁₈-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C₃- oder C₄-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C₃-, C₄- oder C₅-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C₃-, C₄-, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C₃-, C₄-, C₅-, C₆- oder C₇-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₇- oder C₈-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C₄- oder C₅-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C₄-, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C₄-, C₅-, C₆- oder C₇-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C₅- oder C₆-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C₅-, C₆- oder C₇-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfache, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrfaich substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff $(CH_2)_{3-6}$ ist $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$
 CH_2-CH_2- und $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, unter $(CH_2)_{1-4}$ ist $-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, etc.

- 5 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

- 10 Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroarene 15 Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5-thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

- 20 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C₁₋₆-Alkyl (gesättigt), einem C₁₋₆-Alkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkyl oder einem C₂₋₆-Alkylen.

- 25 Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

- 30 die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese

Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste R²³ und R²⁴ bedeuten zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂,

5 CH₂CH₂NR²⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆, und

der Rest R²⁵ für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe

15 des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes von Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder

20 Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure,

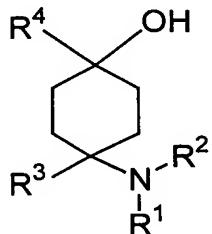
25 Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1b6-

benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoësäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes von Kationen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der

30 erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch NH₄⁺, insbesondere aber

(Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe B
5 bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
10 CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt; verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,
15 jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-
25 CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

5 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfacher oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfacher oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

10 H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfacher oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

15 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfacher oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

20 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

25 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfacher oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

30 ▪ (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl

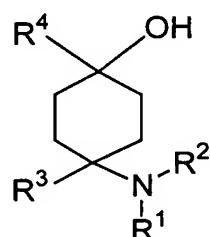
die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe C bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

10



I

, worin

15

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

20

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

25

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H, C_{1-5}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = H, C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

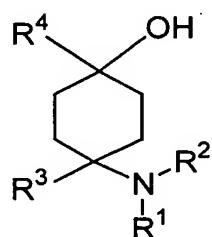
R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

10

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe D bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

20

, worin

25

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus $H; C_{1-8}$ -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

5 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

R³ ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

20 mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

25 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

10

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl

20

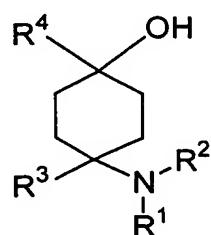
die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

25

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe E

30 bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

20

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

30

mit Y = H₂,

R^6 = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

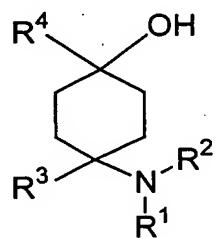
R^7 = H, Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

5

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

10 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe F bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

20 die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

25

mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 R³ ausgewählt ist aus Aryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

15 mit R⁶ ausgewählt aus

15 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 und mit R⁷ ausgewählt aus

25 H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

30 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

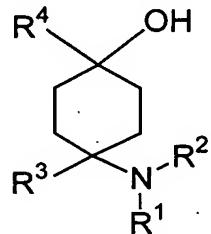
5

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe G bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

15



I

, worin

20

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

25

R³ ausgewählt ist aus Heteraryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

5

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

10 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20 mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25 mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

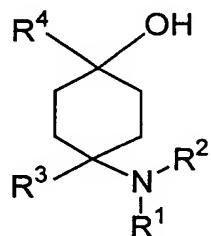
30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe H bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

10

, worin

15

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

20

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

25

mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder

5

35
13.07.01

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert;

10

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = H₂,

15

mit R⁶ ausgewählt aus

20

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

25

Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

25

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

30

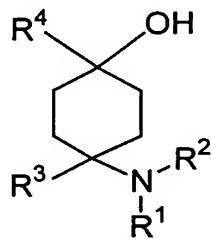
-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe J bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

20 oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_3\text{-}6$ bedeuten,

25 mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit R⁶ ausgewählt aus

15

C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

und mit R⁷ ausgewählt aus

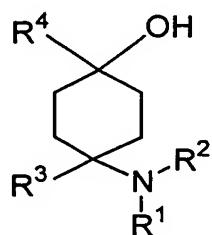
H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe K bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

5 R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

10 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

15 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

25 R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O oder S,

30 und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

5

Bezüglich der Substanzgruppen A, D, E, H, J oder K ist es dabei bevorzugt, wenn

10

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

15

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

20

mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

25

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

30

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₄₋₅ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

5 Bezuglich der Substanzgruppen C oder G ist es dabei bevorzugt, wenn

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

10

vorzugsweise

15

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

20

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl.

25

Bezuglich der Substanzgruppen B oder F ist es dabei bevorzugt, wenn

R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

30

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₄₋₅ bedeuten,

insbesondere

5 R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten.

Bezüglich der Substanzgruppen A, B, C, H, J oder K ist es dabei bevorzugt, wenn

10 R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

15 R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20 insbesondere

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

25 Bezüglich der Substanzgruppen D oder G ist es dabei bevorzugt, wenn

30 R³ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R^3 ausgewählt ist aus Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

5 insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

10 Bezuglich der Substanzgruppen E oder F ist es dabei bevorzugt, wenn

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl;

vorzugsweise

15 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

20 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Bezuglich der Substanzgruppen A bis G ist es dabei bevorzugt, wenn

25 R^4 ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; ; oder -R⁸-L-R⁹

vorzugsweise

30 R^4 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder

Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; ; oder -R⁸-L-R⁹,

5

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹.

15

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R⁸ ausgewählt ist aus

20

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

30

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

5

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl,
Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder
Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl,
Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl,
Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

15

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

20

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

25

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert

insbesondere

30

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

L ausgewählt aus

-S(O)₂-

und R⁹ ausgewählt ist aus

5

Phenyl unsubstituiert.

Bezüglich der Substanzgruppen A bis G ist es ebenfalls eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

10

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

15

mit Y = O, S oder H₂,

vorzugsweise

20

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O oder S,

insbesondere

25

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷ oder -C(Y)-CH₂R⁷

mit Y = O.

30

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R⁶ ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

vorzugsweise

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

insbesondere

H, CH₃ und C₂H₅.

15 Und es ist bezüglich der vorstehenden Ausführungsform dann auch bevorzugt, wenn

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

vorzugsweise

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

30

insbesondere

13.07.01

5

R^7 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Bezüglich der Substanzgruppe H ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

10

R^4 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

15

mit $Y = H_2$,

vorzugsweise

20

R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

25

mit $Y = H_2$,

30

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl,

Benzothiazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷ oder -C(Y)-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

5 mit Y = H₂.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R⁶ ausgewählt ist aus

10 H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

15 H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

20 H, CH₃ und C₂H₅

und/oder

25 R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

5

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

10

Und es ist weiter bezüglich der vorstehenden Ausführungsform dann auch bevorzugt, wenn

R⁸ ausgewählt ist aus

15

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenlyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

25

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

30

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenlyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder

Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

10 Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

15 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

20 Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert

insbesondere

25

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

30

L ausgewählt aus

-S(O)₂-

und R⁹ ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

Bezüglich der Substanzgruppe J ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

5

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷

vorzugsweise

10 R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷ oder -CHR⁶-CH₂R⁷,

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷.

15

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R⁶ ausgewählt ist aus

20 C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder
unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

25 C(O)O-C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder
unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

30 C(O)O-CH₃ und C(O)O-C₂H₅

und/oder

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

5

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Phthalazinyl oder Chinazoliny, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10

insbesondere

15

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

20

Bezüglich der Substanzgruppe K ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

25

R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O

30

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷,

mit Y = O

insbesondere

5 R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷ oder -C(Y)-CH₂R⁷,

mit Y = O.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

10

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;



vorzugsweise

15

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20



25

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform aller vorstehend aufgeführten Substanzgruppen sind die erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanole ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- 5 • 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
• 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
• 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
10. • 4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol
• 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
• 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
• 1-(1-Benzolsulfonyl-1H-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
- 15 • 1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
• 1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

25 Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanol in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanol gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige 5 Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, 10 buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht 15 rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte 4-Amino-Cyclohexanolderivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von der Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten 4- 20 Aminocyclohexanole verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 25 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 4- 30 Aminocyclohexanol noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanol als reines Diastereomer und/oder Enantiomer,

als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

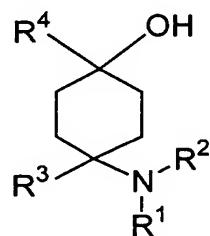
Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße substituierte 4-Amino-Cyclohexanolderivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß der allgemeinen Formel I in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, spielt der ORL1-Rezeptor neben der Funktion im Schmerzgeschehen noch in einer Vielzahl anderer physiologischer Prozesse insbesondere von medizinisch relevanter Bedeutung eine Rolle.

Daher ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols der allgemeinen Formel I,

25



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

5

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

10

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

25

mit Y = O, S oder H₂,

30

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder

Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze,

insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von

Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie,

Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen,

30

Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugserscheinungen,

Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -ab-

hängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, cardiovasculären Erkrankungen,

Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit,

mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht,

lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.

5

Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes substituiertes 4-Aminocyclohexanol als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt und/oder neben dem substituierten 4-
10 Aminocyclohexanol noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung,
15 insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

20

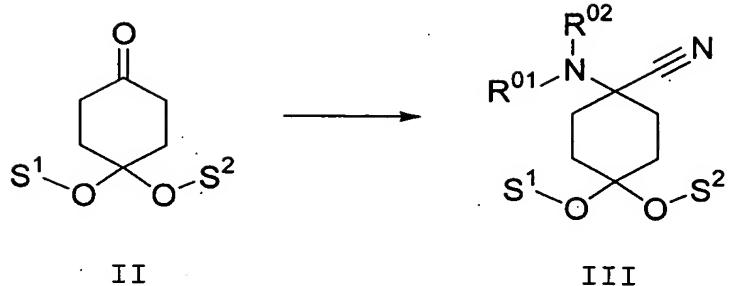
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanole wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

25

Insbesondere geeignet ist dabei ein Verfahren mit folgenden Schritten:

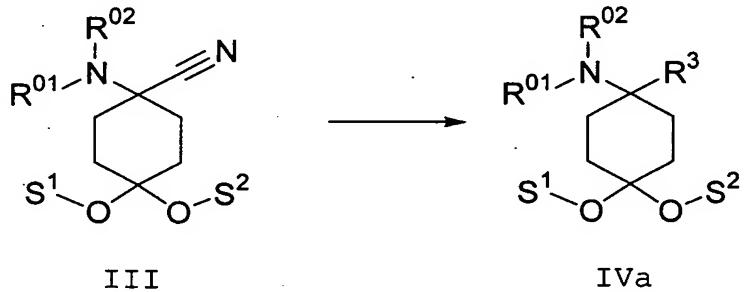
a.
30

- ein mit den Gruppen S¹ und S² geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel HNR⁰¹R⁰² mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



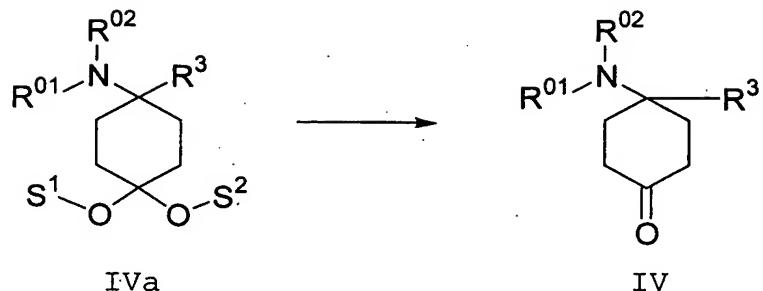
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- 10 b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R³ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



15 gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S¹ und S² abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



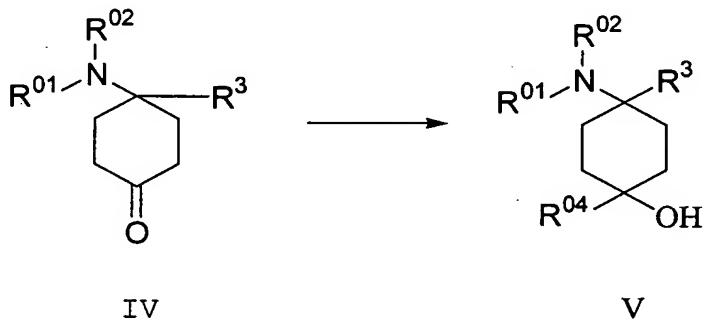
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

5.

10

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R⁰⁴ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht;

15



20

gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

25

wobei R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

5 R⁰¹ und R⁰² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

oder die Reste R⁰¹ und R⁰² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁰⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

15

mit R⁰⁵ ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R⁰⁴ ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

25

30 mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

35

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

15

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

und S¹ und S² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

25

Besonders bevorzugt ist es bei vorstehenden Verfahren, wenn die Schutzgruppen am H bei R⁰¹, R⁰², R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

30

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

5

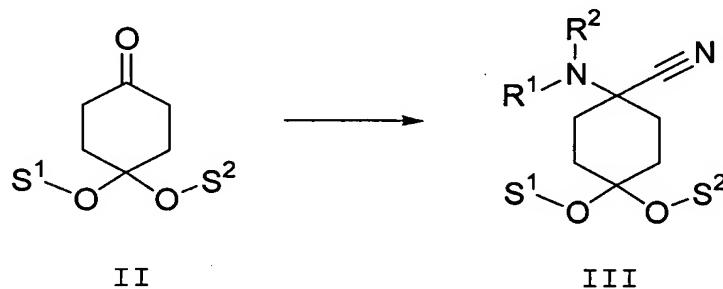
Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) oder synthetisiert.

10 Die Analytik erfolgte über NMR-Spektroskopie, gegebenenfalls in Kombination mit anderen analytischen Verfahren wie Dünnschichtchromatographie, Massenspektrometrie oder HPLC.

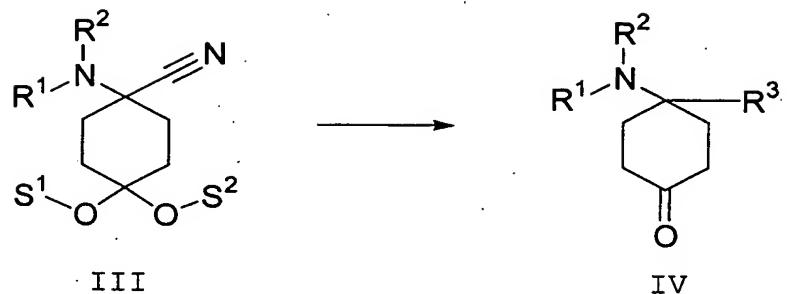
Beispiel 1

15 Allgemeine Möglichkeit der Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen

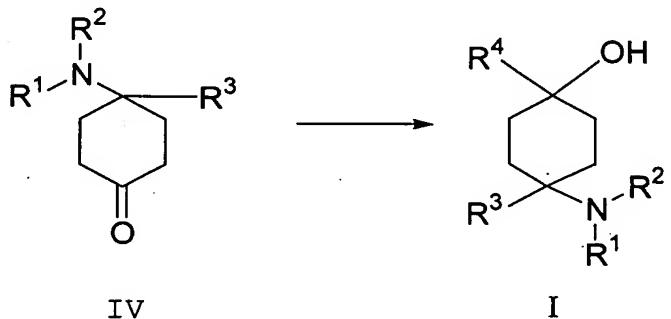
Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt ausgehend von einem geeignet als beispielsweise Monoacetal geschützten Cyclohexan-1,4-dion II. Durch Umsetzung mit Kaliumcyanid in Gegenwart eines sekundären Amins wird ein geschütztes N-substituiertes 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitriderivat III erhalten.



25 Die Umsetzung des Aminonitrils III mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, bewirkt eine Substitution der Nitrilfunktion, so daß nach anschließender Abspaltung der Carbonylschutzgruppe ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat IV erhalten wird.



5. Intermediate des Typs IV können schließlich durch Addition metallorganischer Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, in erfindungsgemäße 4-Aminocyclohexanole I überführt werden.



10

Beispiel 2

Messung der ORL1-Bindung

Die 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbinderungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 μg Membranprotein je 200 μl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei

Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als K_i -Wert angegeben.

Von jedem der nachfolgenden Beispiele 4 bis 12 wurde gemäß den angegebenen molekularpharmakologischen Untersuchungen die Affinität zum ORL1-Rezeptor bestimmt. Die entsprechenden K_i -Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

10 Tabelle 1: Daten des ORL1-Bindungsassays

Beispiel	K_i (nM)
4	4,4
5	1,2
6	9,0
7	24
8	7,2
9	12
10	110
11	66
12	430

Beispiel 3

Analgesieprüfung im Tail-Flick Test an der Maus

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Brennstrahl (Tail-flick) Test an der Maus nach der Methode von D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941) untersucht. Dazu wurden NMRI-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 20 - 24 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahl einer elektrischen Lampe (Tail-flick Typ 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 3 - 5 Sekunden betrug. Vor Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung wurden die Tiere innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzmessung wurde 20,

40 und 60 min nach intravenöser Gabe durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% MPE) bestimmt nach folgender Formel:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

5

Dabei ist die T_0 die Latenzzeit vor und T_1 die Latenzzeit nach Substanzapplikation, T_2 ist die maximale Expositionszeit (12 sec).

10 Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung in 3 - 5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und die ED₅₀-Werte mit Hilfe der Regressionsanalyse bestimmt. Die ED₅₀-Berechnung erfolgte im Wirkmaximum 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.

15 Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel	% MPE (Dosierung in mg/kg intravenös)	ED ₅₀ mg/kg intravenös
4		0,009
5		0,01 – 0,001
6		0,001
7		
8		
9		
10		
11		
12		

20

Beispiel 4

4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol

200 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on wurden vorgelegt, nacheinander 1,68 l wässrige Dimethylaminlösung (40 Volumenprozent), 200 ml Methanol, 200 g Kaliumcyanid und 303 g Dimethylamin Hydrochlorid zugegeben und die Reaktionsmischung für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wurde viermal mit je 800 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte zunächst eingeengt und mit 500 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 265 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril als weißer Feststoff erhalten.

10 30 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril wurden in 300 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, unter Stickstoffatmosphäre 143 ml 2,0 molare Phenylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 100 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe Dimethyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin (34,5 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 48 Stunden mit einem Gemisch aus 83 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent)

15 und 48 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von 100 ml Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 18,8 g

20 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon erhalten.

25 21 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran wurden vorgelegt und 3,83 g 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur

Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 15 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, dreimal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol (5,75 g) als braunes Öl erhalten, das mit 5 Diethylether/Hexan (V:V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Es wurden 1,71 g 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol als gelbe Kristalle erhalten, die, in 6,8 ml 2-Butanon gelöst, durch Umsetzung mit 26 µl Wasser und 10 366 µl Chlortrimethylsilan, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration in 838 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt wurden.

Beispiel 5

4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol

38 ml 1,0 molare 4-Chlorphenylmagnesiumchloridlösung in Diethylether wurden 15 vorgelegt und 4,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril, gelöst in 60 ml Diethylether, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 30 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die ätherische Phase nacheinander mit 30 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, 20 über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe [8-(4-Chlorphenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (4,18 g) wurde ohne weitere Aufreinigung zunächst für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 10 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 6,0 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt und dann drei 25 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von konz. Ammoniaklösung (25 Massenprozent) basisch gestellt, dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Diethylether-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von

Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 3,84 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon als braunes Öl erhalten.

17 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran wurden vorgelegt und 3,50 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 5 20 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 25 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das 10 erhaltene Rohprodukt (4,54 g) wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen, dreimal mit je 40 ml Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die Dichlormethan-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von 15 Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 1,77 g eines gelben Harzes erhalten, das mit Diethylether/Hexan (V:V = 2:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Die erhaltenen 417 mg 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden, gelöst in 4,8 ml 2-Butanon, durch Umsetzung mit 162 µl Chlortrimethylsilan und 12µl Wasser, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration, Diethylether-Wäsche und Vakuumtrocknung in 416 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt.

Beispiel 6

4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol

26,6 g 4-Bromiodbenzol wurden in 150 ml Diethylether p.a. vorgelegt und bei Raumtemperatur 47 ml 2,0 molarer Isopropylmagnesiumchloridlösung zugetropft.

25 Nach einer weiteren Stunde wurden 18 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril, gelöst in 250 ml Diethylether, zugetropft und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 20 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt 30 und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene

Rohprodukt (21,8 g) wurde mit Diethylether an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 7,49 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol als farblose Flüssigkeit erhalten.

7,48 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden in 30 ml Diisopropylether und 10 ml Diethylether gelöst und vier Tage mit 13 ml viermolarer Salzsäure gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Die erhaltenen 5,02 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon wurden , gelöst in 22 ml Tetrahydrofuran, unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur zu 18 ml 1,0 molarer Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugetropft und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 28 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (5,83 g) wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen, dreimal mit je 40 ml Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die Dichlormethan-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 3,66 g eines hellbraunen Harzes erhalten, das mit Diethylether/Hexan (V:V = 2:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Die erhaltenen 1,38 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden, gelöst in 20 ml 2-Butanon, durch Umsetzung mit 474 µl Chlortrimethylsilan und 34µl Wasser, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration, Diethylether-Wäsche und Vakuumtrocknung in 1,47 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt.

Beispiel 7

30 4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von N-Methylindol (400 mg, 3,05 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –5 °C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (3,65 mmol, 2,15 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe 5 wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (662 mg, 3,05 mmol) in trockenem THF (5 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wird 15 Minuten bei 0 °C und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische 10 Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 318 mg 4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol 15 mit einem Schmelzpunkt von 163 – 165 °C erhalten.

Beispiel 8

1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[b]thiophen (400 mg, 2,98 mmol) in trockenem THF (20 ml) 20 wurde unter einem Argonstrom auf -5 °C gekühlt. Danach wurde vorsichtig *tert*-Butyllithium (3,58 mmol, 2,11 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (648 mg, 2,98 mmol) in trockenem THF (5 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat 25 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 1:1). Es wurden 345 mg 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 183 – 185 °C erhalten.

Beispiel 9

1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von 3-Brom-1-benzo[*b*]thiophen (1,00 g, 4,69 mmol) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter einem Argonstrom auf –78 °C gekühlt. Danach wurde

5 *n*-Butyllithium (5,63 mmol, 3,52 ml einer 15 massenprozentigen Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –75 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei –78 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (1,02 g, 4,69 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) bei –10 78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden –78 °C gerührt und anschließend innerhalb von ca. zehn Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat 15 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 445 mg 1-Benzo[*b*]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 176 – 178 °C erhalten.

20 **Beispiel 10**

1-(1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von 1-Benzolsulfonyl-1*H*-indol (600 mg, 2,33 mmol) in trockenem THF (30 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –5 °C gekühlt. Danach wurde *n*-

25 Butyllithium (2,79 mmol, 1,75 ml einer 1,6 molaren Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (493 mg, 2,33 mmol) in trockenem THF (8 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0 °C und anschließend drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das 30 Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 1:1).

Es wurden 232 mg 1-(1-Benzolsulfonyl-1H-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 173 – 176 °C erhalten.

Beispiel 11

1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[*b*]furan (1,50 g, 12,7 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –8 °C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (15,2 mmol, 10,2 ml einer 1,5 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –5 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe

wurde die Reaktionsmischung zweieinhalb Stunden bei –5 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (2,76 g, 12,7 mmol) in trockenem THF (15 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei

0 °C und anschließend vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3).

Es wurden 1,02 g 1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 134 – 137 °C erhalten.

Beispiel 12

1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzothiazol (622 mg, 4,60 mmol) in trockenem THF (30 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –85 °C gekühlt. Danach wurde *n*-Butyllithium (5,52 mmol, 3,45 ml einer 1,6 molaren Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –78 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe

wurde die Reaktionsmischung neunzig Minuten bei –80 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (1,00 g, 4,61 mmol) in trockenem THF (8 ml) bei –80 °C zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten bei –80 °C und anschließend drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

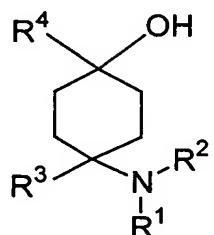
75
13.07.01

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 746 mg 1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 155 – 157 °C erhalten.

5

Patentansprüche

1. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

5 , worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁-8-Alkyl oder C₃-8-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁-3-Alkylen gebundenem Aryl, C₃-8-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

10 15 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃-6 bedeuten,

20 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁-8-Alkyl oder C₃-8-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁-3-Alkylen gebundenem Aryl, C₃-8-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

13.07.01

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

5

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

10

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

- 5 ■ (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R^3 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Phenyl oder $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$
10 mit $Y = H_2$,
 $R^6 = H$, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder
 $R^7 = H$, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

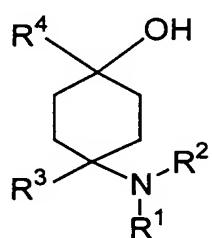
15 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

- 20 ■ (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -CH_2-CH_2\text{-Phenyl}$

25 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

2. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

5

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

20

mit Y = O, S oder H₂,

25

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

10 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

15 Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

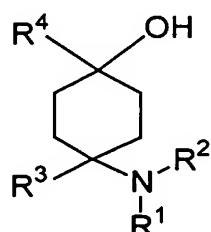
15 mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl

20 die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

25 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

30 3. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

5

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

15

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

20

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

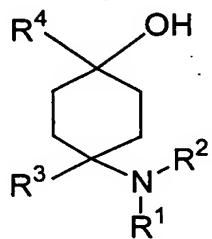
25

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

30

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

4. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

10

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

15

mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

R^3 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-

CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)}$ -
 CH_2R^7 , $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit Y = O, S oder H_2 ,

5

mit R^6 ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-
C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

und mit R^7 ausgewählt aus

15

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

25

$-\text{C(O)-NH-}$, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ oder $-\text{S(O)}_2-$,

mit R^9 ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

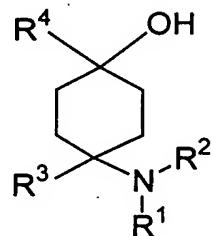
mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = - CH_2 - CH_2 -Phenyl

5 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

10 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

5. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

15 , worin

20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

25 oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

R³ ausgewählt ist aus Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10

15

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

20

mit R⁶ ausgewählt aus

25

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

5

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

15

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

20

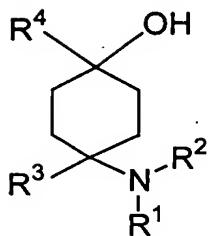
25

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

30

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

6. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und

5 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_3-6$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

15

R^3 ausgewählt ist aus Aryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

R^4 ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-$ CH_2R^7 , $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit Y = O, S oder H₂,

25

mit R^6 ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

C₁-6-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃-8-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfa ch substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

20

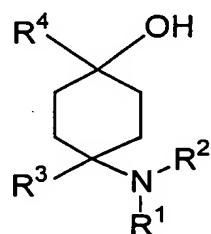
Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfa ch substituiert,

25

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie
in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von
Säuren oder Kationen.

7. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

30



, worin

5 R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

10 R³ ausgewählt ist aus Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

20 mit R⁶ ausgewählt aus

25 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

30 H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

5

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

10

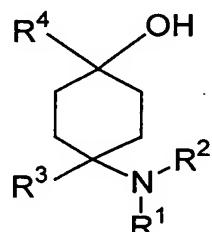
Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

20

8. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

25

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

5 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

10 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = H₂,

25 mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 und mit R⁷ ausgewählt aus

Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

10

mit R⁹ ausgewählt aus

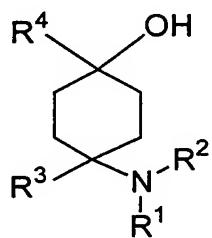
Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

20

9. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

25

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder

CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)}\text{R}^7$, $-\text{C(Y)}-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

5

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

10

C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

15

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

25

$-\text{C(O)-NH-}$, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ oder $-\text{S(O)}_2-$

mit R^9 ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze,

26. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß

5 R⁶ ausgewählt ist aus

C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 vorzugsweise

C(O)O-C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 insbesondere

C(O)O-CH₃ und C(O)O-C₂H₅

und/oder

20 R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

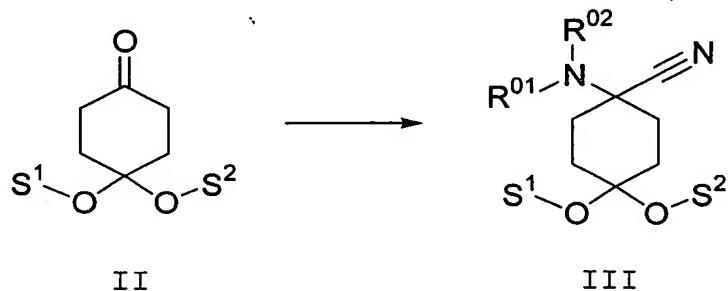
vorzugsweise

25 R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, cardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.

15 34. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 mit folgenden Schritten:

b. ein mit den Gruppen S¹ und S² geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel HNR⁰¹R⁰² mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

5

H, CH₃ und C₂H₅

und/oder

10 R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, 15 Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

20 R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

25

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

30 24. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁸ ausgewählt ist aus

5

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Phthalazinyl oder Chinazoliny, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

15

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Phthalazinyl oder Chinazoliny, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

25

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

30

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

unsubstituiert; oder über C₁-3-Alkylen gebundenem Aryl, C₃-8-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

5 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

10 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁-8-Alkyl oder C₃-8-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁-3-Alkylen gebundenem Aryl, C₃-8-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20 R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit R⁶ ausgewählt aus

25 C(O)O-C₁-6-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

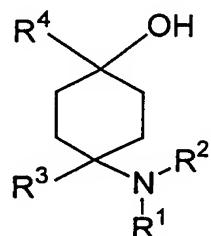
30 H; C₃-8-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie

in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

5



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

10

15

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

20

25

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

5 mit Y = O oder S,

und mit R⁷ ausgewählt aus

10 H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert,

15 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

11. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1, 4, 5, 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß

20 R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

25 oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

30 mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₄—Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

5

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₄₋₅ bedeuten,

insbesondere

10

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten.

15

12. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 3 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß

20

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈—Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

vorzugsweise

25

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₄—Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

30

insbesondere

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl.

13. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 2 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß

- 5 R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂,
CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,
mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 vorzugsweise

R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₄₋₅ bedeuten,

15 insbesondere

R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten.

14. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 8, 9
20 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

15. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 4 oder 7,

5 dadurch gekennzeichnet, daß

R^3 ausgewählt ist aus Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10

vorzugsweise

R^3 ausgewählt ist aus Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

insbesondere

20

R^3 ausgewählt ist aus Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

16. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6,

dadurch gekennzeichnet, daß

25

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl;

vorzugsweise

30

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

17. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
5 dadurch gekennzeichnet, daß

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹

10 vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, 20 jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹

insbesondere

25 R⁴ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; 30 oder -R⁸-L-R⁹.

18. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁸ ausgewählt ist aus

5 Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl,
Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
Fluorenlyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder
Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl,
Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl,
Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils
10 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

15 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,
und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

20 Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl,
Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
Fluorenlyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder
Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl,
Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl,
Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils
25 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

30 R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

5 und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert

10 insbesondere

R⁸ ausgewählt ist aus

15 Indolyl, unsubstituiert,

L ausgewählt aus

-S(O)₂-

20 und R⁹ ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

25 19. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß

30 R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -
CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -
C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O, S oder H₂,

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O oder S,

5

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷ oder -C(Y)-CH₂R⁷

10

mit Y = O.

20. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß

15

R⁶ ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

20

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

25

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

30

H, CH₃ und C₂H₅.

21. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

5

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10

insbesondere

15

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

20

25 22. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß

30

R⁴ ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = H₂,

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
5 Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl,
Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl,
Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-
Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl,
10 Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder
Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;
oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷
oder -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

15 insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl,
Benzothiazolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl,
20 Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -
CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷ oder -C(Y)-CH₂R⁷,

mit Y = H₂.

25 23. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 22, dadurch
gekennzeichnet, daß

30 R⁶ ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

5 Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert

insbesondere

10 R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

15 L ausgewählt aus

-S(O)₂-

und R⁹ ausgewählt ist aus

20 Phenyl unsubstituiert.

25 Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 9, dadurch
gekennzeichnet, daß

25 R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷
vorzugsweise

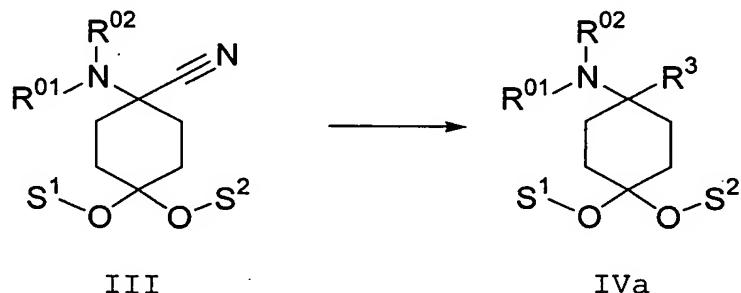
30 R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷ oder -CHR⁶-CH₂R⁷,

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷.

- d. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R³ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;

5

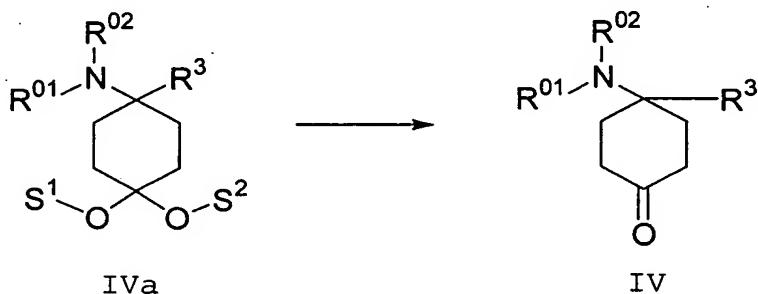


10

gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

15

- e. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;

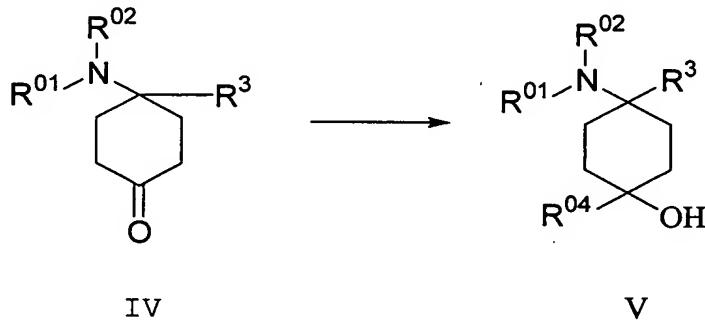


20

gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

25

- e. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R⁰⁴ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht:



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^01 und R^02 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 oder die Reste R⁰¹ und R⁰² zusammen einen Ring bilden und
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{05}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten;

5

mit R⁰⁵ ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

R⁰⁴ ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

15

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

20

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

25

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

35

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteraryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

und S¹ und S² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

10 35. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppen am H bei R⁰¹, R⁰², R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

120
13.07.01

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanole, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten 4-Aminocyclohexanolen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung diverser Indikationen, insbesondere von Schmerz.



Creation date: 01-28-2004

Indexing Officer: AAHMED5 - AYDERUS AHMED

Team: OIPEBackFileIndexing

Dossier: 10759942

Legal Date: 01-16-2004

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	1
2	SPEC	10
3	CLM	5
4	ABST	1
5	DRW	3
6	OATH	6
7	WFEE	1
8	WFEE	1

Total number of pages: 28

Remarks:

Order of re-scan issued on